Untersuchungen über die Gerinnungssteigerung von Porta- und Cavablutgemischen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Hans Ulrich Bütikofer
aus Zuzwil (Bern)

Buchdruckerei AG. Berner Tagblatt – Bern – 1942

Untersuchungen über die Gerinnungssteigerung von Porta- und Cavablutgemischen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Hans Ulrich Bütikofer
aus Zuzwil (Bern)

Buchdruckerei AG. Berner Tagblatt – Bern – 1942

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der Med. Fakultät:
Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen über die Gerinnungssteigerung von Porta- und Cavablutgemischen

Nach Havlicek (Anatom. u. physiolog. Grundlagen d. Thrombosenentstehung, Zbl. Cir. 1934, S. 26) soll die postoperative Thrombose entstehen durch Mischung von Porta- und Cavablut, indem sich bei einzelnen Menschen prae-existente porto-cavale Verbindungen vorfinden sollen. Unter der blutdrucksenkenden Wirkung einer Operation sollen durch diese portocavalen Verbindungen grössere Mengen Blut aus dem Pfortaderkreislauf ins Cavagebiet umgeleitet werden. Da das Blut des Pfortaderkreislaufes toxische Abbaustoffe und Fermente des Darmes enthalte, so greife dieses Blut die physiologisch nicht geschützten Venenendothelien des Cavagebietes an, während die Endothelien der Portavenenstämme von Natur aus immun seien gegen eine solche „Verätzung".

Havlicek hat selbst keine diesbezüglichen Experimente angestellt.

Hoche (Klinische Untersuchungen zur Thrombosentheorie von Havlicek, Zbl. Chir. 1935, 18) fand, dass ein Gemisch von Porta- und Venenblut immer eine wesentlich kürzere Gerinnungszeit aufweist als jede einzelne Probe für sich allein; oft soll fast schlagartige Gerinnung eingetreten sein.

Der Zweck dieser Arbeit ist, diese Gerinnungssteigerung zu untersuchen und womöglich ihren Grund zu ermitteln.

Methodik

Während abdominellen Eingriffen (meist akute Appendicitiden) wurden mit einer Spritze 10—15 ccm Venenblut aus einer Mesenterialvene gewonnen und sofort mit 3,8 % Natrium citricum im Verhältnis 9:1 gemischt. Desgleichen wurde Armvenenblut in gleicher Weise während des operativen Eingriffes gewonnen und zitriert.

Hierauf wurden Jenaer Reagenzgläser mit heisser Natronlauge gereinigt und mit H_2O gründlich nachgespült. Nach Zusetzen von je 1 ccm (bzw. 0,5 ccm) der zu untersuchenden Blutproben wurden die Reagenzgläser in ein Wasserbad von 20° C gestellt. Zu jeder Versuchsprobe wurde nun nacheinander je 1 Tropfen 5-%-$CaCl_2$-Lösung zugesetzt und gleichzeitig die Stoppuhr laufen gelassen. Alle Halbminuten wurden die Blutproben dem Wasserbad entnommen, in schiefer Haltung freischwebend kurz um ihre Längsachse gedreht und sofort wieder ins Wasserbad gestellt. Das Haftenbleiben kleinster Fibrinfetzen an der Glasinnenfläche zeigt den Gerinnungseintritt an; dieser Moment des Gerinnungseintrittes wird an der Uhr abgelesen.

Versuche

I. Besteht eine Gerinnungssteigerung bei Zusammenbringen von Porta- + Cavablut?

N. B. Aus der Reihe von insgesamt 30 Untersuchungen mit Menschenblut (plus deren zwei mit Kaninchenblut) seien die folgenden Resultate herausgegriffen:

a) Versuch mit Kaninchenblut:

Methodik der Blutgewinnung: Injektion von 15 ccm (1½ kg schweres Tier) 20 % Urethan subcutan. Nach ¾ Stunden Freilegen beider Jugularvenen in zusätzlicher Aethernarkose. Punktion und Zitrieren wie oben (9 Teile Blut, 1 Teil Zitrat). Eröffnen des Abdomens + Punktion der Vena porta zur Gewinnung von Portablut. Töten des anaemisierten Tieres durch Einspritzen von Luft in die Vena cava inferior noch während der Narkose.

1 ccm Jugulariscitratblut + 1 Tropfen 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.
1 ccm Portacitratblut + 1 Tropfen 5 % $CaCl_2$ „ „ 7½ „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Jugulariscitratblut + 1 Tropfen 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4½ Min.

Alle Gerinnungszeiten sind Durchschnittswerte aus je zwei Proben. Die Gerinnungssteigerung der Porta- und Cavagemische ist beim Zitratblut prozentual im gleichen Verhältnis vorhanden wie in frischen Naturblutproben, welche durch gleichzeitige Punktionen der Cava und Porta gewonnen wurden. Deshalb wird im folgenden der Einfachheit halber mit zitriertem Blut gearbeitet, was ein ruhigeres Arbeiten gestattet (eigene Versuche von früher).

b) Versuche mit Menschenblut:

1. Versuch: 30jährige Frau mit Appendicitis chronica.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 5 „
0,5 ccm Arm- + 0,5 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 3 „

2. Versuch: 14jähriges Mädchen mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 4¾ „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 2¾ „

3. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 5): 36jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 12 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 7 „

4. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 6): 37jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 12 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 4 „

5. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 9): 60jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 11 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 9½ „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 5 „

6. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 12): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 9 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 8½ „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 3 „

7. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 15): 15jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 18 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 7 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 5 „

8. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 16): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 12 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 14 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 6 „

9. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 20): 40jähr. Pat. mit Ulcus ventriculi.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 7 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 8 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 3 „

10. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 26): 30jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 12 „
0,5 ccm Porta- + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 4 „

Kontrollversuch:

Während einer Strumektomie wurde Armvenenblut und Strumavenenblut entnommen und zitriert.

1,0 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8 Min.
1,0 ccm Strumazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ „ „ 7 „
0,5 ccm Armzitratblut + 0,5 ccm Strumazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 7½ Min.

Schluss: *Damit ist die Gerinnungssteigerung im Gemisch Porta- + Armblut erwiesen.*

II. Beruht die Gerinnungssteigerung auf blosser Verdünnung?

a) Mit Kaninchenblut:

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 7½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 5 Min.

0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $3\frac{1}{2}$ Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Jugulariszitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $4\frac{1}{2}$ Min.

b) Mit Menschenblut:

1. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 2): 14jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $4\frac{3}{4}$ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $2\frac{3}{4}$ Min.

2. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 3): 56jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 5 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $3\frac{1}{2}$ Min.

3. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 5): 36jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $2\frac{3}{4}$ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $2\frac{1}{2}$ Min.

4. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 7): 15jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 9 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in $4\frac{1}{2}$ Min.

5. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 8): 17jähr. Patientin mit App. acuta.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 5½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2¾ Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4 Min.

6. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 10): 35jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3 Min.

7. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 12): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3½ Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3 Min.

8. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 16): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 12 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 5 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4½ Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4 Min.

9. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 22): 55jähr. Pat. mit App. chron.

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 4½ Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 6 Min.

10. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 30): 15jähr. Pat. mit App. acuta.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 5 Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3½ Min.
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 3 Min.

Kontrolle:
0,5 ccm Portazitratblut + 0,5 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 2½ Min.

Demgegenüber ergaben die analogen Versuche mit Armblut im Mittel folgende Resultate:
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 8 Min.
0,5 ccm Armzitratblut + 0,5 ccm phys. Lösung + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 7½ Min.
0,5 ccm Armzitratblut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ gerinnt in 7½ Min.

Schluss: *Die Gerinnungssteigerung der Porta- plus Cavaproben beruht demnach auf blosser Verdünnung der Portaprobe.*

III. Beruht die Gerinnungssteigerung des verdünnten Portablutes auf Freiwerden von vermehrten Gerinnungsvalenzen?

Zum besseren Verständnis sei die neue Auffassung vom *Gerinnungsvorgang* nach Lenggenhager (s. Helv. Med. Acta 1940, 262) aufgeführt:

„Der Gerinnungsreiz wird nicht durch zerfallende Blutplättchen ausgelöst, sondern durch das sehr labile Prothrombokinin, einen im Blut vorhandenen Eiweisskörper. Fremdkörperreiz (also auch benetzbare Glaswände) plus Verdunstung führen dieses Eiweiss zusammen mit Ca-Jonen in das eigentliche Thrombokinin über. (Es gibt aber auch ein Gewebsthrombokinin, das aus lädierten Zellen frei wird. Beide sind der Wirkung nach identisch.) Die Gerinnung erfolgt nach dem Schema:

Prothrombokinin (im Blute gelöst)
+ benetzbare Fremdkörperoberfläche
+ Ca-Jonen
↓
Thrombokinin
+ Prothrombin
+ Ca-Jonen
↓
Thrombin
+ Fibrinogen
↓
Fibrin + Thrombin (unverbraucht).

Thrombingehalt der Blutproben.

Methodik der quantitativen Thrombinbestimmung nach Lenggenhager:

Zitratblut 1:9 zentrifugieren. Abpipettieren von 2 ccm Zitratplasma in einen Erlenmeyer-Kolben. Zugabe von 40 ccm Aqu. dest. Durchleiten von CO_2 zur Fällung aller für die Spontangerinnung nötigen Faktoren. Nach erfolgter Trübung zirka 5 Minuten lang klar zentrifugieren. Niederschlag in 20 ccm phys. Lösung auflösen.

Zugabe von 6 Tropfen 5 % $CaCl_2$ = Gerinnung. (Gefäss ständig rotieren bis zum Ende der Gerinnung.) Eine Viertel- bis eine Stunde stehen lassen. Wir haben so eine 10mal verdünnte, jedoch stark aktive Thrombinlösung, welche wegen Fehlens der Albumine mehrere Stunden voll aktiv bleibt. (S. Lenggenhager: Neue Tatsachen der Blutgerinnungslehre, Helv. Med. Act. 1940, S. 305). Auf diese Weise werden Thrombinlösungen von Porta-, Arm- und Porta- plus Armblut hergestellt. Ihren Gehalt an Thrombin ersieht man dann an der Gerinnungskraft (= Gerinnungszeit) von Gemischen aus je 1 ccm Thrombin und 1 ccm Zitratplasma.

1. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 13): 38jähr. Pat. mit App. chron.

1 ccm 150fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt bei 20° C in 70 Sek.
1 ccm 150fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 88 Sek.
1 ccm 150fach verdünnter Thrombinlösung von 1 ccm Arm- + 1 ccm Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 79 Sek.

2. Versuch: App. acuta (MSA Luzern).

Nur 1 ccm Zitratplasma in 20 ccm Aqu. dest. zur CO_2-Fällung und Lösung des Niederschlages in 10 ccm phys. Lösung (= 60mal verdünnt).
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 34 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 32 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Porta- + Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 35 Sek.

3. Versuch: App. chron. (MSA Luzern).
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma (indiff.) gerinnt in 40 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 45 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Porta- + Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 45 Sek.

4. Versuch: App. chron. (MSA Luzern).

1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma (indiff.) gerinnt in 40 Sek.

1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 40 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Arm-/Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 39 Sek.

5. Versuch: App. acuta (MSA Luzern).

1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma (indiff.) gerinnt in 33 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma (indiff.) gerinnt in 30 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Porta-/Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 36 Sek.

6. Versuch: App. chron. (MSA Luzern).

1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 35 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Portablut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 28 Sek.
1 ccm 60fach verdünnter Thrombinlösung von Porta-/Armblut + 1 ccm Zitratplasma gerinnt in 32 Sek.

Schluss: *Demnach kann die Gerinnungsbeschleunigung von verdünntem Portablut oder von Porta- + Cavablutgemischen nicht auf einer übernormalen Produktion von Gerinnungsvalenzen beruhen.*

IV. Kommt im unverdünnten Portablut ein hydrolabiles Antithrombin vor?

(In Analogie zum hydrolabilen Antithrombin im Hundepeptonblut.)

Untersuchung mit standardisierter Thrombinlösung (zur Titration des gesuchten Antithrombins).

Als *Thrombin-Einheit* schlägt Lenggenhager vor: diejenige Menge, welche in 1 ccm phys. Lösung aufgelöst 1 ccm Zitratplasma bei 20° C in 1 Minute zur Gerinnung bringt.

Methode der Gewinnung analog wie unter Kapitel „Quantitative Thrombinbestimmung" angegeben.

Versuchstechnik:

In gereinigte Reagenzgläser wird je 1 ccm der standardisierten Thrombinlösung gegossen, in ein Wasserbad von 20° C gestellt. Jetzt gibt man nacheinander je 1 ccm der zu untersuchenden Zitratplasmen in die einzelnen Gläser und beobachtet die Zeit bis zum Eintritt des ersten Gerinnsels auf der Sekundenuhr. Dabei wird das Zitratplasma-Thrombingemisch in dauernder rotierender Bewegung gehalten.

1. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 14): 22jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus normalem Kontrollzitratblut + 1 ccm Armzitratplasma gerinnt in 136 Sek.
1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Portazitratblut gerinnt in 140 Sek.

2. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 16): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Armzitratblut gerinnt in 120 Sek.
1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung + 1 ccm Portazitratblut gerinnt in 120 Sek.

3. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 17): 20jähr. Patientin mit App. chron.

1 ccm 120fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Armzitratblut gerinnt in 84 Sek.
1 ccm 120fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Portazitratblut gerinnt in 82 Sek.

4. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 18): 10jähriger Knabe mit App. acuta.

1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Armzitratblut gerinnt in 105 Sek.
1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Portazitratblut gerinnt in 95 Sek.

5. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 19): 48jähriger Patient mit Hernia ing.

1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Armzitratblut gerinnt in 100 Sek.
1 ccm 180fach verdünnter Thrombinlösung aus Kontrollblut + 1 ccm Portazitratblut gerinnt in 98 Sek.

Resultat: Es lässt sich im unverdünnten Portazitratblut kein Antithrombin nachweisen.

V. Kommt im Portablut ein Antithrombokinin vor? Versuche mit Zusatz von Thrombokinin

(zur Titration des gesuchten Antikinins).

Annahme: Gleich wie Hirudin (siehe Lenggenhager, Neue Tatsachen der Blutgerinnungslehre, Helv. Med. Acta 1940, S. 303) das Thrombokinin für die Gerinnung unwirksam macht, könnte im unverdünnten Portablut ein hydrolabiler Hemmungsfaktor vorliegen. Dieser Hemmungsstoff und Thrombokinin müssten sich dann gegenseitig neutralisieren. Ein Zusatz von Thrombokinin (gekochtem Strumapreßsaft) zum Portazitratblut würde demnach durch den Antikörper unwirksam gemacht und die Gerinnungszeit müsste länger sein als in einem Kontrollzitratblut mit Thrombokinin.

Anordnung:

Gewinnung des Strumapreßsafts (1 Teil zerhackte Struma, 5 Teile physiol. Lösung, 5 Minuten kochen). Verdünnungen im Verhältnis 1:1, 1:4, 1:8 etc. Je 1 ccm Zitratblut in gereinigte Reagenzgläser. Zugeben von je einem Tropfen 5 % $CaCl_2$ + 1 Tropfen Thrombokininlösung. Beobachten der Gerinnungszeit bei 20° C.

NB. Da die Gerinnungszeiten von Zitratblut erst frühestens 1 Stunde nach der Blutentnahme konstant bleiben (während frisches Zitratblut ziemlich viel langsamer gerinnt) müssen die Zitratblutproben mindestens 1 Stunde stehen gelassen werden, damit die längere Zeit beanspruchende Versuchsreihe Beweiskraft erlangt.

1. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 22): 55jähr. Pat. mit Magencarcinom.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:1 gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:1 gerinnt in 2½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4 gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4 gerinnt in 3 Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8 gerinnt in 4 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8 gerinnt in 3½ Min.

Kontrollen:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung gerinnt in 6½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung gerinnt in 6 Min.

2. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 24): 34jähr. Pat. mit App. acuta.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4 gerinnt in 5 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4 gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8 gerinnt in 4 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8 gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:16 gerinnt in 4½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:16 gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:32 gerinnt in 5 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:32 gerinnt in 4 Min.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:64
gerinnt in 5 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:64
gerinnt in 3½ Min.

Kontrollen:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung
gerinnt in 6½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung
gerinnt in 5½ Min.

3. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 25): 75jähr. Pat. mit Anus praeter.

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:1
gerinnt in 2½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:1
gerinnt in 2 Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4
gerinnt in 2½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:4
gerinnt in 2½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8
gerinnt in 3 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:8
gerinnt in 3 Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:16
gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:16
gerinnt in 3 Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:32
gerinnt in 4 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:32
gerinnt in 3½ Min.
1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:64
gerinnt in 4 Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. Thrombokinin 1:64
gerinnt in 3½ Min.

Kontrollen:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung
gerinnt in 5½ Min.
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ + 1 Tr. phys. Lösung
gerinnt in 5½ Min.

Schluss: *Die Anwesenheit eines Antithrombokinins konnte nicht nachgewiesen werden.*

VI. Könnte die Gerinnungsverzögerung im unverdünnten Portablut auf Anwesenheit saurer oder basischer Valenzen beruhen?

Sowohl Säure wie Lauge hemmen die Gerinnung. Es wäre möglich, dass aus dem Darminhalt alkalische Valenzen ins Portablut resorbiert werden. Jedoch könnte auch das Portablut durch Sekretion alkalischer Valenzen in den Darm hinein sauer sein.

1. Versuch (mit Kaninchenblut).

Reihe mit n/20 NaOH:

1 ccm Portazitratblut	+ 1 Tr. $CaCl_2$ (5 %)		
+ 1 Tr. NaOH	+ 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in	4½ Min.
+ 2 „ „	+ 3 „ „ „	„ „	5¼ „
+ 3 „ „	+ 2 „ „ „	„ „	5 „
+ 4 „ „	+ 1 „ „ „	„ „	5½ „
+ 5 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	5¾ „
+ 6 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	9 „

Kontrolle:
1 ccm Portazitratblut + 5 Tr. phys. Lösung + 1 Tr. $CaCl_2$
gerinnt in 6 Min.

1 ccm Armzitratblut	+ 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. NaOH	+ 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in	6½ Min.
+ 2 „ „	+ 3 „ „ „	„ „	6½ „
+ 3 „ „	+ 2 „ „ „	„ „	5½ „
+ 4 „ „	+ 1 „ „ „	„ „	5¼ „
+ 5 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	6 „
+ 6 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	10 „

Kontrolle:
1 ccm Armzitratblut + 5 Tr. phys. Lösung + 1 Tr. $CaCl_2$
gerinnt in 6 Min.

2. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 2): 14jähr. Patientin mit App. acuta.

Reihe mit n/30 NaOH:

1 ccm Armzitratblut	+ 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. OH	+ 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in	4½ Min.
+ 2 „ „	+ 3 „ „ „	„ „	3½ „
+ 3 „ „	+ 2 „ „ „	„ „	4 „
+ 4 „ „	+ 1 „ „ „	„ „	4½ „
+ 5 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	4½ „

1 ccm Portazitratblut	+ 1 Tr. $CaCl_2$ (5 %)		
+ 1 Tr. OH	+ 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in	3 Min.
+ 2 „ „	+ 3 „ „ „	„ „	2½ „
+ 3 „ „	+ 2 „ „ „	„ „	2 „
+ 4 „ „	+ 1 „ „ „	„ „	2½ „
+ 5 „ „	+ 0 „ „ „	„ „	3 „

Reihe mit n/20 HCl:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. HCl + 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in 5	Min.
+ 2 „ „ + 3 „ „ „	„ „ 5½	„
+ 3 „ „ + 2 „ „ „	„ „ 5	„
+ 4 „ „ + 1 „ „ „	„ „ 5½	„
+ 5 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 7	„
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. HCl + 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in 2½	Min.
+ 2 „ „ + 3 „ „ „	„ „ 4	„
+ 3 „ „ + 2 „ „ „	„ „ 3½	„
+ 4 „ „ + 1 „ „ „	„ „ 2½	„
+ 5 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 2½	„
+ 8 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 9	„
+ 5 „ phys. Lösung	„ „ 3½	„

3. Versuch (chronol. Versuch Nr. 3): 56jähr. Pat. mit App. acuta.

Reihe mit n/20 NaOH:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. NaOH + 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in 4	Min.
+ 2 „ „ + 3 „ „ „	„ „ 4¼	„
+ 3 „ „ + 2 „ „ „	„ „ 3½	„
+ 4 „ „ + 1 „ „ „	„ „ 2¾	„
+ 5 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 5	„
+ 6 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 5½	„
+ 5 „ phys. Lösung	„ „ 3	„
1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. NaOH + 4 Tr. phys. Lösung	gerinnt in 4½	Min.
+ 2 „ „ + 3 „ „ „	„ „ 3½	„
+ 3 „ „ + 2 „ „ „	„ „ 4	„
+ 4 „ „ + 1 „ „ „	„ „ 2¾	„
+ 5 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 3	„
+ 6 „ „ + 0 „ „ „	„ „ 5½	„
+ 5 „ phys. Lösung	„ „ 2½	„

4. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 5): 36jähr. Pat. mit App. acuta.

Reihe mit n/20 NaOH:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		
+ 1 Tr. NaOH + 5 Tr. Aqu. dest.	gerinnt in	4¾ Min.
+ 2 „ „ + 4 „ „ „	„ „	4¼ „
+ 3 „ „ + 3 „ „ „	„ „	3¾ „
+ 4 „ „ + 2 „ „ „	„ „	3¼ „
+ 5 „ „ + 1 „ „ „	„ „	4¾ „
+ 6 „ „ + 0 „ „ „	„ „	5 „
+ 7 „ „ + 0 „ „ „	„ „	>10 „
+ 6 „ „ + 0 „ „ „	„ „	6½ „
+ 5 „ „ + 1 „ „ „	„ „	5½ „
+ 4 „ „ + 2 „ „ „	„ „	3 „

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$											
+ 1 Tr.	NaOH	+ 5 Tr.	Aqu.	dest.			gerinnt	in	5¼	Min.
+ 2 „	„	+ 4 „	„	„			„	„	4½	„
+ 3 „	„	+ 3 „	„	„			„	„	4	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	3½	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	4	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	3½	„
+ 7 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	>10	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	>10	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	5	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	3½	„

5. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 7): 15jähr. Patientin mit App. chron.

Reihe mit n/10 NaOH:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$											
+ 1 Tr.	NaOH	+ 5 Tr.	Aqu.	dest.			gerinnt	in	3½	Min.
+ 2 „	„	+ 4 „	„	„			„	„	8	„
+ 3 „	„	+ 3 „	„	„			„	„	4½	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	14	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	10	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	>30	„

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$											
+ 1 Tr.	NaOH	+ 5 Tr.	Aqu.	dest.			gerinnt	in	3½	Min.
+ 2 „	„	+ 4 „	„	„			„	„	7	„
+ 3 „	„	+ 3 „	„	„			„	„	3	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	16	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	>30	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	>30	„

6. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 8): 17jähr. Pat. mit App. acuta.

Reihe mit n/20 NaOH:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$											
+ 1 Tr.	NaOH	+ 5 Tr.	phys.	Lösung			gerinnt	in	5	Min.
+ 2 „	„	+ 4 „	„	„			„	„	5	„
+ 3 „	„	+ 3 „	„	„			„	„	6	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	5½	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	6	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	6½	„
+ 6 „	phys.	Lösung					„	„	4½	„

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$											
+ 1 Tr.	NaOH	+ 5 Tr.	phys.	Lösung			gerinnt	in	4½	Min.
+ 2 „	„	+ 4 „	„	„			„	„	5	„
+ 3 „	„	+ 3 „	„	„			„	„	5	„
+ 4 „	„	+ 2 „	„	„			„	„	4½	„
+ 5 „	„	+ 1 „	„	„			„	„	6	„
+ 6 „	„	+ 0 „	„	„			„	„	8	„
+ 6 „	phys.	Lösung					„	„	3½	„

7. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 12): 20jähr. Patientin mit App. chron.

Reihe mit n/20 NaOH:

1 ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$

+ 1	Tr.	NaOH	+ 5	Tr.	phys.	Lösung		gerinnt	in	5	Min.
+ 2	„	„	+ 4	„	„	„		„	„	4½	„
+ 3	„	„	+ 3	„	„	„		„	„	3½	„
+ 4	„	„	+ 2	„	„	„		„	„	4½	„
+ 5	„	„	+ 1	„	„	„		„	„	4½	„
+ 6	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	6½	„
+ 7	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	6	„
+ 8	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	>10	„

1 ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$

+ 1	Tr.	NaOH	+ 5	Tr.	phys.	Lösung		gerinnt	in	3½	Min.
+ 2	„	„	+ 4	„	„	„		„	„	4	„
+ 3	„	„	+ 3	„	„	„		„	„	3½	„
+ 4	„	„	+ 2	„	„	„		„	„	3½	„
+ 5	„	„	+ 1	„	„	„		„	„	4	„
+ 6	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	4½	„
+ 7	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	5	„
+ 8	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	>10	„

8. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 30): 24jähr. Pat. mit App. acuta.

Reihe mit n/10 HCl:

¼ ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$

+ 1	Tr.	HCl	+ 6	Tr.	phys.	Lösung		gerinnt	in	5½	Min.
+ 2	„	„	+ 5	„	„	„		„	„	5	„
+ 3	„	„	+ 4	„	„	„		„	„	6	„
+ 4	„	„	+ 3	„	„	„		„	„	6½	„
+ 5	„	„	+ 2	„	„	„		„	„	10	„
+ 6	„	„	+ 1	„	„	„		„	„	12	„
+ 7	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	>15	„
+ 6	„	phys.	Lösung					„	„	5	„

¼ ccm Portazitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$

+ 1	Tr.	HCl	+ 6	Tr.	phys.	Lösung		gerinnt	in	4	Min.
+ 2	„	„	+ 5	„	„	„		„	„	8	„
+ 3	„	„	+ 4	„	„	„		„	„	9	„
+ 4	„	„	+ 3	„	„	„		„	„	15	„
+ 5	„	„	+ 2	„	„	„		„	„	>15	„
+ 6	„	„	+ 1	„	„	„		„	„	>15	„
+ 7	„	„	+ 0	„	„	„		„	„	>15	„

Reihe mit n/20 HCl:

¼ ccm Armzitratblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$

+ 1	Tr.	HCl	+ 6	Tr.	phys.	Lösung		gerinnt	in	4½	Min.
+ 2	„	„	+ 5	„	„	„		„	„	7	„
+ 3	„	„	+ 4	„	„	„		„	„	7½	„
+ 4	„	„	+ 3	„	„	„		„	„	9	„

¼ ccm Armzitratblut	+	1	Tr.	5 %	$CaCl_2$							
+	5	Tr	HCl	+	2	Tr	phys.	Lösung	gerinnt	in	9	Min.
+	6	„	„	+	1	„	„	„	„	„	>15	„
+	7	„	„	+	0	„	„	„	„	„	>15	„
¼ ccm Portazitratblut	+	1	Tr.	5 %	$CaCl_2$							
+	1	Tr.	HCl	+	6	Tr.	phys.	Lösung	gerinnt	in	2½	Min.
+	2	„	„	+	5	„	„	„	„	„	4	„
+	3	„	„	+	4	„	„	„	„	„	4	„
+	4	„	„	+	3	„	„	„	„	„	5	„
+	5	„	„	+	2	„	„	„	„	„	5½	„
+	6	„	„	+	1	„	„	„	„	„	12	„
+	7	„	„	+	0	„	„	„	„	„	>15	„
+	6	„	phys.	Lösung					„	„	4	„

Reihe mit n/10 NaOH:

¼ ccm Armzitratblut	+	1	Tr.	5 %	$CaCl_2$							
+	1	Tr.	NaOH	+	6	Tr.	phys.	Lösung	gerinnt	in	4	Min.
+	2	„	„	+	5	„	„	„	„	„	5½	„
+	3	„	„	+	4	„	„	„	„	„	6½	„
+	4	„	„	+	3	„	„	„	„	„	7½	„
+	5	„	„	+	2	„	„	„	„	„	7	„
+	6	„	„	+	1	„	„	„	„	„	8	„
+	7	„	„	+	0	„	„	„	„	„	9	„
+	8	„	„	+	0	„	„	„	„	„	>15	„
+	6	„	phys.	Lösung					„	„	4	„
¼ ccm Portazitratblut	+	1	Tr.	5 %	$CaCl_2$							
+	1	Tr.	NaOH	+	6	Tr.	phys.	Lösung	gerinnt	in	3	Min.
+	2	„	„	+	5	„	„	„	„	„	3	„
+	3	„	„	+	4	„	„	„	„	„	3½	„
+	4	„	„	+	3	„	„	„	„	„	6	„
+	5	„	„	+	2	„	„	„	„	„	6	„
+	6	„	„	+	1	„	„	„	„	„	7	„
+	7	„	„	+	0	„	„	„	„	„	12	„
+	8	„	„	+	0	„	„	„	„	„	>20	„
+	6	„	phys.	Lösung					„	„	3½	„

Reihe mit n/20 NaOH:

¼ ccm Armzitratblut	+	1	Tr.	5 %	$CaCl_2$							
+	1	Tr.	NaOH	+	6	Tr.	phys.	Lösung	gerinnt	in	3½	Min.
+	2	„	„	+	5	„	„	„	„	„	4	„
+	3	„	„	+	4	„	„	„	„	„	5	„
+	4	„	„	+	3	„	„	„	„	„	5	„
+	5	„	„	+	2	„	„	„	„	„	6½	„
+	6	„	„	+	1	„	„	„	„	„	9½	„
+	7	„	„	+	0	„	„	„	„	„	10	„
+	8	„	„	+	0	„	„	„	„	„	12	„

¼ ccm Portazitratblut	+	1 Tr. 5 % $CaCl_2$									
+ 1 Tr. NaOH	+	6 Tr.	phys.	Lösung			gerinnt	in	3½	Min.	
+ 2 „ „	+	5 „	„	„			„	„	3	„	
+ 3 „ „	+	4 „	„	„			„	„	4	„	
+ 4 „ „	+	3 „	„	„			„	„	3½	„	
+ 5 „ „	+	2 „	„	„			„	„	3½	„	
+ 6 „ „	+	1 „	„	„			„	„	4	„	
+ 7 „ „	+	0 „	„	„			„	„	5	„	
+ 8 „ „	+	0 „	„	„			„	„	>15	„	

Folgerung: Bestände Alkali-Ueberschuss, so müssten die ersten Tropfen zusätzlicher NaOH eine Gerinnungsverzögerung bedingen. Bei allfälligem Säure-Ueberschuss würden die ersten Tropfen NaOH-Zugabe zunehmende Gerinnungsbeschleunigung und erst später Gerinnungsverlängerung bewirken.

In unseren Versuchen dürfen weder die Werte, die für einen geringen Alkaliüberschuss, noch diejenigen, welche für einen leichten Säureüberschuss sprechen, verwendet werden; denn sie liegen alle innerhalb der Fehlergrenzen.

Schluss: *Es scheint also im Portablut weder wesentlich mehr Alkali noch mehr Säure vorzuliegen, verglichen mit normalem Blut.*

VII. Beruht die Gerinnungssteigerung des verdünnten Portablutes auf Fermenten?

Darmfermente könnten das labile Prothrombokinin (= die gerinnungseinleitende Vorstufe nach Lenggenhager) zu rascherem Uebergang in das Thrombokinin veranlassen (s. Helv. Med. Act. 1940, S. 303).

Es müsste aber ein hydrolabiler Gegenstoff gegen diese Darmfermente vorkommen, da ja nur in verdünntem Portablut Gerinnungsbeschleunigung eintritt.

Fermentanwesenheit könnte u. a. durch die Auflösung der Gerinnsel nachgewiesen werden.

1. Versuch (Nr. 1): 30jähr. Pat. mit App. chron.

Nach 5 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:

1 ccm Portablut (Portazitratblut)	+ 1 Tr. 5% $CaCl_2$	= totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest.	+ 1 Tr. 5% $CaCl_2$	= „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös.	+ 1 Tr. 5% $CaCl_2$	= „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut	+ 1 Tr. 5% $CaCl_2$	= partielle „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$		= keine Verflüssigung

2. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 5): 36jähr. Pat. mit App. acuta.

Nach 18 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:

1 ccm Portablut (Portazitratblut)	+ 1 Tr. 5%$CaCl_2$	= totale Autolyse

0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = partielle „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine Verflüssigung

3. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 8): 17jähr. Pat. mit App. acuta.

Nach 24 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine „
1 ccm Armblut mit Alkali (1—7 Tr. n/20 NaOH)
+ 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale „

4. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 9): 60jähr. Pat. mit Scrotalhernie.

Nach 20 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = keine „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = „ „

5. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 11): 20jähr. Patientin mit App. acuta.

Nach 24 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = partielle „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine „

6. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 12): 20jähr. Patientin m. App. chron.

Nach 24 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine Verflüssigung

7. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 18): 10jähriger Knabe mit App. acuta.

Nach 20 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „

0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = partielle „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine Verflüssigung

8. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 20): 40jähr. Pat. mit Ulcus ventr.

Nach 16 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = partielle „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5 % $CaCl_2$ = keine „

9. Versuch (chronol. Versuch Nr. 26): 30jähr. Pat. mit App. acuta.

Nach 24 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse

Nach 6 Stunden:
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „

Nach 24 Stunden:
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = partielle „
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = keine Autolyse

10. Versuch (chronolog. Versuch Nr. 29): 24jähr. Patientin mit App. acuta.

Nach 48 Stunden:

Gerinnsel der Proben mit:
1 ccm Portablut (Portazitratblut) + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = totale Autolyse
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Aqu. dest. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm phys. Lös. + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = „ „
0,5 ccm Portablut + 0,5 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = part. Verflüss.
1 ccm Armblut + 1 Tr. 5% $CaCl_2$ = keine Verflüss.

Schluss: *Im Portablut muss ein Fibrin abbauender Stoff vorhanden sein*, denn alle Gerinnsel, die Portablut enthielten, verfielen einer mehr oder minder starken Autolyse.

Für die Art seiner Wirkung auf den Gerinnungsvorgang finden wir ein Analogon beim Hundepeptonblut, wo durch Peptoninjektion die Blutgerinnbarkeit stark herabgesetzt wird, was auf der Anwesenheit eines Antithrombins beruht. Verdünnt man aber eine Blutprobe mit gleichen Teilen Wasser, so gerinnt das Blut wieder normal. Man erklärt sich das Phänomen dadurch, dass man annimmt, eine Verdünnung mache das Antithrombin durch Hydrolyse unwirksam. (S. Inaug.-Dissertation N. Schmid, Bern 1937: Die Ungerinnbarkeit des Peptonhundeblutes.)

In unserem Falle muss also aus dem Darm ein Stoff resorbiert werden, der an irgendeiner Gerinnungsvorstufe, wahrscheinlich Prothrombokinin angreift, d. h. sie „lockert".

Im Portablut wird er aber wohl gehemmt durch einen Antistoff. Wird dieser nun — wie im Versuch mit dem Peptonhundeblut — verdünnt (mit Wasser oder auch mit Venenblut), so muss er unwirksam geworden sein, und der Stoff, wahrscheinlich von Fermentnatur, kann an Thrombinvorstufen angreifen.

Wie wir vom Gerinnungsschema her wissen, kann sich Thrombokinin aus Prothrombokinin nur bei gleichzeitigem Vorhandensein benetzbarer Oberflächen bilden. Intravasal ist diese Vorbedingung aber nie erfüllt, sonst würde bei jeder Mischung von Porta- + Cavablut eine Gerinnung oder jedenfalls Thrombosenbereitschaft eintreten. Diese Mischung ist gar nicht selten. Wir sehen sie bei jeder Pfortaderstauung, ja jede Betätigung der Bauchpresse muss Blut aus der Porta durch Anastomosen in die Cava verdrängen.

Als Beweis kann ferner Biebls Versuch angeführt werden, der nach Anlegen einer Verbindung von Porta + Cava (Eckschе Fistel) im Cavagebiet keine Thrombose nachweisen konnte.

Die Tatsache der Steigerung des Gerinnungsvorganges im Gemisch Porta- + Cavablut ist also eine rein extravasale Erscheinung.

Dick z. B. beschreibt einen Versuch, wo er einem Patienten frisches Portablut in die Venen des Handrückens gespritzt hat, ohne dass eine Thrombose aufgetreten wäre.

Damit scheint Havliceks Auffassung widerlegt, dass Portablut ausserhalb seines Gefässgebietes infolge Gehalt an schädlichen Stoffen via Intimaschädigung eine Thrombose hervorrufen sollte. Wir sehen aber auch bei akuter Leberstauung (z. B. Pfortaderthrombose nach App. ac.) in der Regel keine Thrombose im Cava-System, was gegen Havliceks Auffassung der Thrombosengenese spricht.

Schlussfolgerung:

1. *In vitro tritt mit beinahe lückenloser Bestimmtheit eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Gemisches Porta/Cavablut ein.*

2. Diese Gerinnungssteigerung ist nicht bedingt durch ein Plus an Gerinnungsfaktoren im Portablut. Sie scheint auf der Anwesenheit von Darmfermenten zu beruhen, welche befähigt sind, das gerinnungseinleitende Prothrombokinin zu entstabilisieren.

3. Im unverdünnten Portablut kommt diese gerinnungsbeschleunigende Fermentwirkung nicht zur Geltung, wie es scheint wegen Anwesenheit von hydrolabilen Antistoffen, welche, analog dem Antithrombin des Hundepeptonblutes, durch blosse Verdünnung mit Aqu. dest. oder physiologischer Lösung unwirksam werden.

4. *Diese Fermentstoffe des Portablutes sind unter anderem befähigt, Fibrin nach eingetretener Gerinnung wieder aufzulösen.* Diese Auflösung tritt in mit H_2O verdünntem Portablut rascher und gründlicher auf als im unverdünnten.

5. Die Mischung von Porta- und Cavablut scheint nach Beobachtungen am Menschen (Biebl, Dick) (s. Lenggenhager, Postop. Fernthrombose,

Thieme, Leipzig 1941) intravital keine Gerinnung und keine Thrombose zu bewirken, da die Entstabilisierung des gerinnungseinleitenden Prothrombokinins nur bei Anwesenheit von benetzbaren Fremdkörperoberflächen, also extravasal, eintritt.

Literaturverzeichnis.

Biebl, Fehlende Thrombose nach Eckscher Fistel beim Menschen. XXX. Tagung der Vereinigung mitteldeutscher Chirurgen in Eisleben. Zbl. Chir. 1940; 26.

Dick, Widerlegung der Theorie Havlicek. Zbl. Chir. 1938; S. 1345.

Halberstadt H., Bestimmung der Blutgerinnungszeit. Inaug.-Diss. Bern 1937.

Havlicek, Anatomische und physiologische Grundlagen der Thrombosenentstehung. Zbl. Chir. 1934; 1377.
58. Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Hoche, Klinische Untersuchungen zur Thrombentheorie von Havlicek. Zbl. Chir. 1935; 1064.

Lenggenhager, Neue Tatsachen der Blutgerinnungslehre. Helv. Med. Acta 7 (1940), 262.

— Ueber die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose (1941, Georg Thieme, Leipzig).

Paschoud, Die postoperative Krankheit. Dtsch. Z. Chir. 251, 5.

N Schmid, Die Ungerinnbarkeit des Hundepeptonblutes. Inaug.-Diss. Bern, 1937.

Eppinger, Thrombose und Embolie. Zbl. Chir. 1934; 2981. X. Alpenländ. Aerztetag, Graz.

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 20. Juli 1916 als Sohn eines Primarlehrers in Kirchlindach geboren. Zwei Jahre besuchte ich die dortige Schule. Nach Bern übergesiedelt, durchlief ich vorerst 2 Jahre Sekundarschule, dann 2 Jahre Progymnasium und 4½ Jahre Gymnasium, wo ich 1935 abiturierte. Anschliessend studierte ich 12 Semester Medizin an der Universität Bern und erlangte im Herbst 1941 das eidgenössische Staatsexamen.